

REG'D 09 MAY 2003

WIPO

PCT

10/510173
04 OCT 2004

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 15 007.9

Anmeldetag: 05. April 2002

Anmelder/Inhaber: Degussa BioActives GmbH,
Freising/DE

Bezeichnung: Verwendung von Kreatinpyruvat zur
Steigerung der Ausdauer bei hochintensiven
körperlichen Intervallbelastungen

IPC: A 61 K 31/198

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 13. März 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
 Im Auftrag

Joost

Degussa BioActives GmbH
85354 Freising

Trostberg, 03. April 2002
Unser Zeichen:
S-MS-IPM-PAT/Dr.Krö-ls
DHN 3

**Verwendung von Kreatinpyruvat zur Steigerung der Ausdauer bei
hochintensiven körperlichen Intervallbelastungen**

Patentansprüche

1. Verwendung von Kreatinpyruvat zur Steigerung der Ausdauer bei hochintensiven körperlichen Intervallbelastungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1 bei kurzfristigen und/oder kurzzeitigen und/oder sich in kurzen zeitlichen Abständen wiederholenden, intensiven Muskelbelastungen, vorzugsweise bei Sprint- und Sportleistungen im Laufbereich und bei Übungen mit Rollen, Rädern oder Gleitflächen versehenen Sportgeräten sowie Hebe-, Zug- und/oder Stemm bewegungen der Extremitäten und des Halses, ganz besonders bevorzugt bei Aufbau- und Demonstrationsmaßnahmen des Körpermuskelapparates, bei Ballsportarten, bei Schlagsportarten, im Rudersport, bei Kampfsportarten, beim Radfahren, bei Kufensportarten, im Fecht-, Schwimm- und Skisport, beim Bogenschießen, beim Aerobic sowie bei Schnellbewegungen.
3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Muskelbelastung 0,1 Sekunden bis 5 Minuten anhält.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Muskelbelastung mit einer Minutenfrequenz von 0,1 bis 600 stattfindet, besonders bevorzugt mit einer Minutenfrequenz von 3 bis 120.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Muskelbelastung nach Intervallen von 1 Sekunde bis 5 Minuten wiederholt, besonders bevorzugt nach identischen Intervallen.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Dauer der sich wiederholenden Muskelbelastungen gleich lang ist.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass sich die Muskelbelastung von Belastungsintervall zu Belastungsintervall steigert, besonders bevorzugt zum Maximum.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass Kreatinpyruvat in Tagesdosen von 500 mg bis 30,0 g verabreicht wird.
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass Kreatinpyruvat über einen Zeitraum von 1 Tag bis 12 Wochen verabreicht wird, besonders bevorzugt täglich.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass Kreatinpyruvat gemeinsam mit anderen physiologisch wirksamen und insbesondere exogenen Verbindungen eingesetzt wird, besonders bevorzugt mit Koffein, Kreatin-Monohydrat oder von Kreatinpyruvat verschiedenen Kreatinderivaten, Eiweiß, Aminosäuren und deren Derivaten, Fetten und Phospholipiden, Kohlenhydraten, Vitaminen, Mineral- und Süßstoffen, von Kreatinpyruvat verschiedenen Pyruvatderivaten, Ketosäuren, Puffer-Verbindungen und deren Mischungen.
11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, in Pulver-, Tablettens-, Kapsel- oder Drageeform, in Flüssigkeiten, als Nahrungsmittelzusatz und/oder Nahrungsergänzungsmittel und/oder Functional Food.

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine neue Verwendung von Kreatinpyruvat zur Steigerung der Kraftausdauer.

Salze der Brenztraubensäure, die als Pyruvate bezeichnet werden, besitzen wertvolle physiologische und therapeutische Eigenschaften für die Behandlung von verschiedenen Krankheiten, wie z.B. Fettsucht und Übergewicht, bei der Verhinderung der Bildung von freien Radikalen, insbesondere aber auch zur Ausdauersteigerung.

Entsprechend dem Stand der Technik sind Alkali- und Erdalkalipyruvate bekannt, wobei allerdings Natrium- und Kaliumpyruvat aufgrund ihres Gehaltes an Natrium- bzw. Kaliumionen für therapeutische Anwendungen und als Nahrungsergänzungsmittelzusätze nicht geeignet sind. Magnesium- und Calciumpyruvat sind zwar physiologisch unbedenklich, allerdings weisen diese Salze den entsprechenden Nachteil auf, dass sie nicht ausreichend lagerstabil sind, da Magnesium- und Calciumionen die Zersetzung von Brenztraubensäure und Pyruvationen stark beschleunigen. In diesem Zusammenhang weist einzig das Calciumpyruvat-Monohydrat, wie in US 5,962,734 und US 6,342,631 beschrieben, hinsichtlich der Lagerstabilität deutliche Vorteile auf.

Wie bereits beschrieben, ist die Verwendung von Pyruvaten zur Steigerung der Ausdauer hinlänglich bekannt. So beschreibt US 6,221,836 die Verwendung von Pyruvaten in Verbindung mit einem anabolischen Protein zur Steigerung der lean-body-mass oder des Muskelgewebes. Außerdem wird darauf hingewiesen, dass Pyruvate auch die Ausdauer bei athletischen Übungen erhöht. Den Pyruvaten werden dabei auch Pyrovyl-Kreatin-Addukte zugerechnet.

Eine Zusammensetzung bestehend aus Calcium- und Kaliumpyruvat, die zur enteralen Verabreichung geeignet ist, schützt US 6,008,252. Diese Zusammensetzung, die zur Steigerung der Muskelmasse bei Säugetieren

eingesetzt wird, kann zusätzlich Pyrovin-Kreatin-Addukte enthalten. Diese Zunahme der Muskelmasse wird durch tägliche Übungen erreicht, die unter anaeroben Bedingungen über eine Dauer von mindestens 20 Minuten durchgeführt werden. Bevorzugt werden allerdings Übungsdauern von mehr als 30 bzw. mehr als 45 Minuten. Beispiele für Übungen unter anaeroben Bedingungen sind Trainingseinheiten auf der Kraftbank, Kniebeugen und Liegestützen.

Aus der europäischen Patentschrift EP 894 083 sind Kreatinpyruvate der Formel $(\text{Kreatin})_x(\text{Pyruvat})_y(\text{H}_2\text{O})_n$ bekannt, wobei $x = 1$ bis 100 und $y = 1$ bis 10 und $n = 0$ bis 10 bedeuten. Diese geschützten Kreatinpyruvate besitzen eine gute Lagerstabilität und enthalten das physiologisch unbedenkliche Kreatinkation. Kreatin ist als Energiequelle des Muskels nicht nur eine körpereigene Substanz und ein wertvolles Nahrungsergänzungsmittel, sondern es besitzt auch wertvolle therapeutische Eigenschaften. In einer Reihe von wissenschaftlichen Arbeiten wurde gezeigt, dass die Einnahme von Kreatin bei körperlichem Training zu einer Steigerung der Muskelmasse und Muskelleistung führen kann. Diese Steigerung der Muskelleistung durch Kreatin zeigt sich allerdings nur bei meist kurzandauernden körperlichen Anstrengungen; positive Kreatineffekte im Sinne einer anhaltenden Steigerung der Kraftausdauer sind nicht beschrieben.

In den patentgeschützten kristallwasserhaltigen Kreatinpyruvaten kann das Pyruvanion auch in der 2,2-Dihydroxy-Form vorliegen.

Insbesondere bei Sportarten oder Bewegungsabläufen die unter hochintensiven Intervallbelastungen von Körper- oder Muskelpartien ablaufen, machen sich Steigerungen der Muskelmasse und der Ausdauer positiv bemerkbar. Von den bisherigen Einsatzgebieten der bekannten Pyruvate werden allerdings ausschließlich Verbesserungen der Ausdauer bei Belastungen, die über längere Zeiträume stattfinden, berichtet sowie eine Steigerung der Langzeitausdauer. Von einer Steigerung der Ausdauer durch Pyruvate bei kurzfristig abzurufenden Muskeltätigkeiten oder kurzzeitig auftretenden Muskelbelastungen ist bislang nichts bekannt.

Zudem unterliegen derartige Belastungsspitzen zum Teil anderen physiologischen Mechanismen als Langzeitbelastungen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war deshalb eine neue Verwendung von Kreatinpyruvat zu ermöglichen.

Gelöst wurde diese Aufgabe durch seine entsprechende Verwendung zur Steigerung der Ausdauer bei hochintensiven körperlichen Intervallbelastungen.

Im nachfolgenden werden unter "Kreatinpyruvat" sämtliche Verbindungen verstanden, die das Kreatinkation und das Pyruvatanion bzw. das 2,2-Dihydroxy-Propionatanion im Molverhältnis 1 : 1 oder annähernd im Molverhältnis 1 : 1 enthalten, aber auch Mischungen dieses Salzes mit Kreatin oder Brenztraubensäure.

Überraschend hat sich bei dieser Verwendungsvariante gezeigt, dass es unter der Gabe von Kreatinpyruvat zu einer signifikanten Verringerung der Muskelermüdung bei den hochintensiven Intervallbelastungen kommt, was eindeutig von den bislang bekannten kraftsteigernden Wirkungen abweicht. Festgestellt konnte des weiteren werden, dass es unter der erfindungsgemäßen Verabreichung von Kreatinpyruvat zu keinen negativen Auswirkungen auf die Nieren- und Leberfunktion sowie die Fettstoffwechselparameter kommt. Zudem konnte trotz der nachgewiesenen Einlagerung von Wasser in das Muskelgewebe keine Veränderung des Körperfettgehaltes festgestellt werden, wie es bspw. vom Stand der Technik von anderen Pyruvaten berichtet wird. Auch hat sich herausgestellt, dass die sonst von hochintensiven Intervallbelastungen bekannten Übersäuerungen des Muskelgewebes nicht oder in nur sehr geringem Ausmaß auftreten. Insgesamt waren diese Vorteile so nicht zu erwarten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit die neue Verwendung von Kreatinpyruvat im Zusammenhang mit hochintensiven körperlichen Intervallbelastungen. Diesbezüglich berücksichtigt die Erfindung insbesondere intensive Muskelbelastungen, die kurzfristig und/oder

kurzzeitig auftreten und/oder solche, die sich in kurzen zeitlichen Abständen wiederholen. Besonders bevorzugt werden dabei Sprint- und Sportleistungen im Laufbereich, Übungen die mit mit Rollen, Rädern oder Gleitflächen versehenen Sportgeräten durchgeführt werden sowie Hebe-, Zug- und/oder Stemmbewegungen der Extremitäten und des Halses. Dabei kommen erfindungsgemäß vor allem Aufbau- und Demonstrationsmaßnahmen des Körpermuskelapparates in Frage, wie sie vor allem beim Bodybuilding und beim Gewichtheben stattfinden. Des weiteren finden Ballsportarten, wie Basketball, Volleyball, Fußball, American Football, Baseball, Hockey und Handball Berücksichtigung. Die hochintensiven körperlichen Intervallbelastungen können aber auch bei Schlagsportarten wie (Tisch-)Tennis, Badminton, Squash, Eishockey und Lacross auftreten, im Rudersport (u.a. auch Kajak- und Kanusport), bei Kampfsportarten wie Ringen, Karate, Judo, Tae-Bo, Kickboxen und Boxen, beim Radfahren, bei Kufensportarten wie Rodeln, Skeleton und dem Bobsport, im Fecht-, Schwimm- und Skisport (hier insbesondere Buckelpistenfahren und Freestyle) sowie beim Bogenschießen, bei Aerobic und allen damit verwandten und davon abgeleiteten Übungsmaßnahmen sowie bei Schnellbewegungen.

Im Zentrum der beanspruchten Verwendung stehen somit alle Aktivitäten, die kurzfristig eine maximale Beanspruchung bestimmter Muskeln bewirken.

Dabei ist die erfindungsgemäße Verwendung insbesondere bei Muskelbelastungen vorteilhaft, die 0,1 bis 5 Minuten anhalten.

Die Verwendung von Kreatinpyruvat wirkt sich ebenfalls besonders positiv im Sinne der vorliegenden Erfindung aus, wenn die Muskelbelastung mit einer Minutenfrequenz von 0,1 bis 600 stattfindet und bevorzugt mit einer Minutenfrequenz von 3 bis 120. Dabei kann sich die Frequenzobergrenze dem typischen Tremorverhalten der Muskeln annähern.

Als weitere Variante berücksichtigt die vorliegende Erfindung Muskelbelastungen die sich nach Intervallen von 1 Sekunde bis 5 Minuten

wiederholen. Dabei können die Intervalle auch von identischer Länge sein, was als besonders bevorzugte Variante der Erfindung anzusehen ist.

Eine bevorzugte Variante stellt auch die Verwendung von Kreatinpyruvat bei sich wiederholenden Muskelbelastungen dar, deren Dauer gleich lang ist.

Die vorliegende Erfindung berücksichtigt damit ein breites Spektrum von hochintensiven körperlichen Intervallbelastungen, wie sie insbesondere bei Bewegungssportarten, vor allem aber im (Hoch-)Leistungssport auftreten.

In diesem Zusammenhang kann die erfindungsgemäße Verwendung von Kreatinpyruvat als besonders vorteilhaft angesehen werden, wenn sie bei Muskelbelastungen vorgenommen wird, die sich von Belastungsintervall zu Belastungsintervall steigern, wobei sich die Belastungen besonders bevorzugt bis zum Maximum steigern. Da dies nichts anderes bedeutet, als die Erreichung der Leistungsgrenze des Muskelgewebes, ist das Erreichen dieser Leistungsspitzen auch nur als Ausnahme anzusehen. Üblicherweise werden bei hochintensiven Intervallbelastungen höchstens 80 bis 90 % des absoluten Leistungsmaximums erreicht.

Um sämtliche Erscheinungen der beschriebenen körperlichen Intervallbelastungen abzudecken, berücksichtigt die vorliegende Erfindung die Verwendung von Kreatinpyruvat in Tagesdosen, die zwischen 500 mg und 30,0 g liegen. Dabei sind insbesondere Tagesdosen zu empfehlen, die zwischen 800 mg und 15,0 g und insbesondere zwischen 1,5 und 5,0 g liegen.

Die vorliegende Erfindung berücksichtigt aber auch die Verwendung von Kreatinpyruvat, das über einen Zeitraum von mindestens einem Tag und höchstens 12 Wochen verabreicht wird, wobei allerdings in der Regel in Abhängigkeit vom Trainingsgrundzustand der jeweils beanspruchten Muskelpartien und inklusive der sogenannten "Ladephase" von meist einer Woche 4 bis 6 Wochen ausreichend sind. Dabei kann natürlich die

Einnahmedauer auch über die empfohlenen 12 Wochen hinausgehen und ohne negative gesundheitliche Auswirkungen beliebig lange anhalten. Die beschriebenen Effekte im Sinn einer signifikanten Steigerung der Kraftausdauer sind durch die Einnahme von Kreatinpyruvat allerdings auch ohne die von anderen Verbindungen bekannte Ladephase, also auch ohne ein "Anfluten", möglich, was im übrigen im Gegensatz zum prominenten Kreatin-Monohydrat mit Kreatinpyruvat auch in geringer Dosierung gelingt.

Schließlich kann die beanspruchte Verwendung des Kreatinpyruvats im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch gemeinsam mit anderen physiologisch wirksamen und insbesondere exogenen Verbindungen vorgenommen werden, wobei die vorliegende Erfindung Verbindungen wie Koffein, Kreatin-Monohydrat oder von Kreatinpyruvat verschiedenen Kreatinsalzen und -derivaten, Eiweiß, Aminosäuren wie Argenin, L-Glutamin und Carnitin und deren Derivate sowie Fette wie Linolensäure und konjugierte Linolsäure und Phospholipide wie Phosphatidylcholin und -serin, Kohlenhydrate wie Diacylglycerin, Glycerin und Ribose, Vitamine, Mineral- und Süßstoffe, von Kreatinpyruvat verschiedene Pyruvatderivate (anorganische und organische Pyruvate und deren Derivate), Ketosäuren wie β -Hydroxy- β -Methylbutyrat (HMB), Puffer-Verbindungen wie z.B. Natriumhydrogencarbonat und deren beliebige Mischungen, besonders bevorzugt.

Schließlich sind Verwendungsvarianten besonders gut geeignet, bei denen das Kreatinpyruvat in Pulver-, Tabletten-, Kapsel- oder Drageeform eingesetzt wird, aber auch in Flüssigkeiten, als Nahrungsmittelzusatz und/oder Nahrungsergänzungsmittel und/oder als sogenanntes Functional Food (Funktionsnahrungsmittel).

Mit der erfindungsgemäßigen Verwendung von Kreatinpyruvat liegt nun eine neue Möglichkeit zur Steigerung der Ausdauer bei hochintensiven körperlichen Intervallbelastungen (also der Kraftausdauer) vor, die vor allem ohne negative Auswirkungen auf wichtige Körper- und Metabolismusfunktionen stattfindet, die Übersäuerungsscheinungen, wie

bspw. Muskelkater, verringert oder gänzlich verhindert und die zu keinen negativen Veränderungen der Körperfettmasse führt.

Die nachfolgenden Beispiele verdeutlichen die Vorteile dieser neuen Verwendung von Kreatinpyruvat.

Beispiele

In einer Doppelblindstudie wurden Kreatinpyruvat (A) und Placebo (B) getestet. Die männlichen Versuchspersonen ($n = 32$; Alter: 18 bis 32) wurden dabei mit je $n = 16$ so auf die Gruppen verteilt, dass die maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht in den Gruppen im Mittel gleich war und die betriebenen Sportarten möglichst gleich verteilt waren. Das führte dazu, dass die mittlere Kraft in den Intervallversuchen nicht gleich war. An die Probanden der Gruppe A wurden über einen Zeitraum von 28 Tagen pro Tag 5,0 g Kreatinpyruvat verabreicht. Der Eingangstest (ET) wurde am 1. Tag durchgeführt und der Ausgangstest (AT) am 29. Tag.

Ablauf des typischen Versuchstages:

Morgens zwischen 8 und 11 Uhr Nüchternblutabnahme, Aufnahme anthropometrischer Daten; standardisiertes Frühstück; anschließend Intervalltest mit der Unterarmmuskulatur (Erfindungsbeispiel)

Anthropometrische Daten (Tab 1):

Das Körpergewicht erhöhte sich signifikant bei den Angehörigen der Gruppe A. Der Körperfettgehalt (nach 2 unterschiedlichen Methoden: Hautfaltendicke, wie auch BIA) blieb in den Gruppen A und B gleich. Da das Gewicht zunahm und die Fettmasse gleich blieb, konnte auf eine Zunahme der Wassermenge im Körper geschlossen werden. Bei einseitiger Fragestellung waren die Zunahmen im Körper-H₂O signifikant (A: $p < 0,05$). Der Umfang an der dicksten Stelle des Unterarms nahm in der Gruppe A zu ($p < 0,005$). Das selbe gilt für den Umfang an den Epicondylen ($p < 0,005$).

Nüchternwerte (Tab 2):

Die Zahl der Erythrozyten nahm in der Gruppe A signifikant ab ($p < 0,02$). Dagegen waren HB und Hkt nicht unterschiedlich. In der Gruppe B zeigte sich kein Unterschied. Hinsichtlich der Leukozyten-Zahl ergab sich in keiner Gruppe ein Unterschied.

Signifikant änderten sich weiterhin in Gruppe A nur die Kreatinin- ($p<0,001$) und Harnstoff-Gehalte ($p<0,01$).

Der Anstieg von Kreatinin und die gleichzeitige Abnahme der Harnstoffkonzentration in jeweils signifikantem Ausmaß sind als Indiz für einen verringerten Purinumsatz zu werten. Dies zeigte sich auch in einer geringeren Harnsäurekonzentration. Unter diesen Bedingungen ist ein t-Test für eine einseitige Fragestellung erlaubt: Dieser ergab für die Harnsäurekonzentration in Gruppe A einen signifikanten Abfall ($p<0,05$).

Die Cholinesterase stieg in der Placebogruppe B signifikant an ($p<0,05$). Knapp über der Signifikanzgrenze lag die Reduktion des LDL-Cholesterins in der Gruppe A ($p>0,07$).

Bewertung:

Hb und Hkt waren in den Gruppen A und B nicht verändert. Die Gabe von Kreatinpyruvat hat somit keinen Einfluss auf den Fettstoffwechsel in Ruhe. Kreatinpyruvat vermag den ATP-Abbau während des Tages zu reduzieren, was zu höheren intramuskulären ATP-Konzentrationen führen kann.

Intervalltest mit der Unterarmmuskulatur (Erfindungsbeispiel):

Methodik:

Der Arm der sitzenden Versuchpersonen wird auf Schulterhöhe seitlich (waagerecht) ausgestreckt positioniert. Die Hand liegt auf einer Federhantel (Hubweg: 3cm) auf. Der Arm wird am Ellenbogen unterstützt. Die Versuchspersonen müssen hochintensive Intervallarbeit verrichten, wozu sie die Federhantel mit maximal möglicher Frequenz zusammendrücken. Das Gewicht im Korb ist 80 % des in einem Vortest erreichten Maximalgewichts, bei dem die Belastung beginnend mit 7,5 kg alle drei Minuten um 2,5 kg erhöht wurde. Die Kontraktionsfrequenz ist 24/min. Das Maximalgewicht ist erreicht, wenn die 3 cm Hubweg nicht mehr überwunden werden. Blut wird cubitalvenös am arbeitenden Arm

abgenommen. Die Hautdurchblutung wird durch Kühlung reduziert. Blut wurde jeweils vor und nach dem 1., 2., 6., 9. und 10. Intervall abgenommen.

Auswertung der mechanischen Größen:

Über einen induktiven Wegaufnehmer an der Federhantel wurde die Hubhöhe des Gewichtskorbs gemessen. Aus dem Signal können 4 Messdaten gewonnen werden.

1. Kontraktionsgeschwindigkeit
2. Hubhöhe
3. Dauer der Gesamtkontraktion
4. Integral der Hubhöhe über die Zeit

Aus diesen Daten und der Gewichtskraft des Korbs werden die Kraft, die Leistung, und die Arbeit errechnet. Bei der Kraft handelt es sich um die mittlere Kraft während der Verkürzungsphase, nicht um die punktuell zu messende Maximalkraft. Es ist nur die Kraft dargestellt, die zusätzlich zu der zur Überwindung der Erdanziehungskraft nötigen Kraft entwickelt wurde. Außerdem wurden die Erschlaffungsgeschwindigkeit und die Kontraktionsfrequenz bestimmt. Die Auswertung wurde mit der 4. Kontraktion begonnen. Danach wurde über 12 Sekunden jede Kontraktion ausgewertet. Die mechanischen Größen wurden im 1., 2., 6. und 9. Intervall bestimmt.

Kreatinpyruvat führte zu folgenden signifikanten Veränderungen (Varianzanalyse):

Die Kontraktionsfrequenz ($p<0,01$), Kraft ($p<0,01$), Leistung berechnet aus der Verkürzungsgeschwindigkeit ($p<0,005$) war in allen Intervallen erhöht. Die Erschlaffungsgeschwindigkeit war tendenziell erhöht.

In der Placebogruppe zeigten sich zwar sehr leichte Verbesserungen, die aber nicht signifikant waren.

Bewertung:

Kreatinpyruvat bewirkt signifikanten Leistungszuwachs, der sich nicht nur bei kurzer Belastung zeigt, sondern der auch bei den letzten Intervallen noch vorhanden ist. Kreatinpyruvat reduziert folglich die Ermüdung und erhöht die Ausdauer bei hochintensiven Belastungen. Die Erhöhung der Frequenz kann zum Teil mit der Erhöhung der Erschlaffungsgeschwindigkeit korreliert werden.

Blutuntersuchungen:

Bei den Parametern, die nicht zum Säuren-Basen-Status gehören, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Eingangstest und Ausgangstest der Gruppen A und B.

Vergleicht man die Maximalwerte während der Belastung (t-Test für paarige Stichproben), ergibt sich nach Gabe von Kreatinpyruvat ein signifikant niedrigerer Anstieg ($p<0.002$) während der Belastung. Bei B waren keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

Säuren-Basen-Status:

Zwischen den Eingangs- und Ausgangstests ergaben sich in den Gruppen A und B keine signifikanten Unterschiede in den Absolutwerten von pH, PCO₂, Lactat und BE. Auch die Differenzen gegen die Blutprobe vor der Belastung unterschieden sich nicht signifikant nach den unterschiedlichen Präparat-Gaben. Tendenziell wird die Veränderung des PCO₂ während der Arbeitsphase in Gruppe A größer. Bei Poolung aller PCO₂ Differenzen zwischen den Messungen vor und nach den Intervallen 2, 6, 9 und 10, ergab sich in Gruppe A eine signifikant ($p<0.05$) größere Differenz.

Die HBO₂ war am Ende der Intervallpausen bei Gruppe A signifikant niedriger.

Bewertung:

Die reduzierte NH₃-Konzentration weist auf eine Stabilisierung der ATP-Konzentration bei Belastung nach Kreatinpyruvat-Gabe hin, die tendenziell

niedrigere HBO₂ auf einen erhöhten oxidativen Stoffwechsel. Die niedrigen HBO₂-Werte am Ende der Pausen können zum einen als Folge des größeren Energieumsatzes während des Intervalls gewertet werden; zum anderen können sie auch eine schnellere Erholung in der Pause und deshalb eine höhere Leistungsfähigkeit indizieren. Die größeren Veränderungen des PCO₂ während der 15sekündigen Arbeit können auf einen erhöhten oxidativen Stoffwechsel zurück zu führen sein und sie können auf einer erhöhten intrazellulären Pufferung gegen Protonen durch Kreatinphosphatabbau beruhen.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Kreatinpyruvat wirkt eindeutig leistungsverbessernd. Bei hochintensiven Belastungen wirkt es zusätzlich ausdauerverbessernd. Überraschend ist die Veränderung der Erschlaffungsgeschwindigkeit nach Gabe von Kreatinpyruvat. Da sich nur wenige der gemessenen Größen im Blut signifikant änderten, ist davon auszugehen, dass sich mehrere kleine Veränderungen ergänzen und so die Leistungsverbesserung bedingen. Als beteiligte Faktoren sind ein verringelter ATP-Abbau während der intensiven Belastung, eine Verbesserung der intrazellulären Pufferung gegen Protonen und eine Verbesserung des oxidativen Stoffwechsels zu sehen.

Tabelle 1

<u>Gruppe</u>	<u>Messgröße</u>	<u>E_T¹⁾</u>		<u>A_T²⁾</u>		<u>n</u>	<u>Signifikanz</u> t-test
		<u>MW</u>	<u>SD</u>	<u>MW</u>	<u>SD</u>		
A	Körpergewicht [kg]	81.70	10.90	83.20	10.70	16	p<0.001
	BIA-Fettmessung [kg]	16.69	4.45	16.63	4.64	16	n.s.
	BIA-Wassermessung [kg]	46.64	3.99	47.39	3.62	16	n.s.
	Körperfett (Hautfalte) [%]	11.33	2.17	11.59	1.37	8	n.s.
	Umfang unterer Ellenbogen [cm]	28.94	2.09	29.62	2.21	14	p<0.004
B	Umfang dickste Stelle des Arms [cm]	29.01	2.17	29.67	2.21	14	p<0.006
	Körpergewicht [kg]	77.60	7.28	77.70	7.31	17	
	BIA-Fettmessung [kg]	15.54	5.37	14.81	4.38	14	n.s.
	BIA-Wassermessung [kg]	45.14	2.00	45.61	3.53	14	n.s.
	Körperfett (Hautfalte) [%]	10.09	2.36	10.11	2.14	10	n.s.
Umfang unterer Ellenbogen [cm]		28.27	1.20	28.49	1.12	15	n.s.
Umfang dickste Stelle des Arms [cm]		28.32	1.21	28.58	1.15	15	n.s.

1) Eingangstest

2) Ausgangstest

Tabelle 2

<u>Gruppe</u>	<u>Messgröße</u>	<u>ET¹⁾</u>		<u>AT²⁾</u>		<u>n</u>	<u>Signifikanz</u> t-test
		<u>MW</u>	<u>SD</u>	<u>MW</u>	<u>SD</u>		
A	PT	5.40	0.95	6.20	1.17	15	p<0.013
	Harnstoff	34.07	4.36	30.00	4.97	15	p<0.008
	Harnsäure	5.64	0.88	5.29	0.77	15	
	Kreatinin	1.07	0.06	1.19	0.08	15	n.s.
	Leukozythen	8980.00	2454.17	9386.67	2363.58	15	
	Erythrozythen	5.30	0.40	4.96	0.46	15	p<0.000
	Hb	15.56	0.73	15.40	0.72	16	
	Hkt	45.50	2.14	45.13	2.71	16	
	PT	7.06	3.73	9.06	6.65	17	n.s.
	Harnstoff	32.76	9.17	31.71	10.16	17	
B	Harnsäure	4.98	1.09	5.03	0.96	17	n.s.
	Kreatinin	1.05	0.10	1.06	0.10	17	n.s.
	Leukozythen	9435.71	1810.92	10107.14	2166.12	14	n.s.
	Erythrozythen	5.08	0.40	5.14	0.43	14	n.s.
	Hb	14.74	0.92	14.76	0.83	17	
	Hkt	43.27	3.46	42.42	1.94	17	

- 1) Eingangstest
2) Ausgangstest

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung hat die Verwendung von Kreatinpyruvat zur Steigerung der Ausdauer bei hochintensiven körperlichen Intervallbelastungen zum Gegenstand. Dabei ist diese Verwendung insbesondere bei kurzfristigen und/oder kurzzeitigen und/oder sich in kurzen zeitlichen Abständen wiederholenden, intensiven Muskelbelastungen, vorzugsweise bei Sprint- und Sportleistungen im Laufbereich und bei Übungen mit Rollen, Rädern oder Gleitflächen versehenen Sportgeräten sowie Hebe-, Zuge- und/oder Stemmbewegungen der Extremitäten und des Halses vorgesehen.

Berücksichtigt werden insbesondere Verwendungsvarianten, bei denen die Muskelbelastung 0,1 Sekunden bis 5 Minuten anhält und/oder bei denen die Muskelbelastung mit einer Minutenfrequenz von 0,1 bis 600 stattfindet. Dabei können sich die Muskelbelastungen von Intervall zu Intervall steigern. Das Kreatinpyruvat wird bei der beanspruchten Verwendung in Tagesdosen zwischen 500 mg und 30 g verabreicht und insbesondere über einen Zeitraum von 1 Tag bis 12 Wochen in Pulver-, Tabletten-, Kapsel- oder Drageeform, in Flüssigkeiten sowie als Nahrungsergänzungsmittel oder Functional Food.